

 HUG Hôpitaux Universitaires Genève	Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques	Date création V 1.0: 27.11.2020 Date version actuelle: 30.08.2021	Version 1.3
Rédacteurs : Michel Hofmann, Semina Illiopolou, Nadia Exquis, Marie Besson		Validé par : groupe Guidelines COVID	
Fluvoxamine (Floxyfral®) et COVID-19 : évaluation pharmacologique			

A retenir :

- Du fait d'une action sur le récepteur sigma-1, la fluvoxamine, un ISRS, a été envisagée comme un médicament permettant de contrôler la réponse inflammatoire excessive dans la COVID-19. Du fait d'une réponse inflammatoire excessive dans la physiopathologie des lésions pulmonaires engendrées par la COVID-19 et de l'effet favorable de certains traitements anti-inflammatoires, l'hypothèse a été formulée que la fluvoxamine pourrait diminuer la production de cytokines via son action sur la voie de signalisation S1R-IRE1. Par ailleurs, tout comme d'autres antidépresseurs (fluoxétine, paroxétine, escitalopram et amitriptyline) elle a une activité inhibitrice de la sphingomyélinase acide, activée par le SARS-CoV-2 pour pénétrer dans les cellules.
- Un essai thérapeutique, monocentrique, randomisé en double aveugle contre placebo, n'incluant que 152 sujets, a conclu à un possible effet protecteur de la fluvoxamine vis-à-vis du développement des formes sévères de COVID-19 (Lenze EJ et al., 2020). Toutefois, le recrutement d'une population d'étude relativement jeune, en bonne santé, un effectif réduit, le faible nombre d'évolutions sévères étudiées, ainsi que d'autres caractéristiques méthodologiques limitent la fiabilité du résultat et sa portée générale.
- Une étude de cohorte prospective a été récemment publiée sous forme de lettre (Seftel D & Boulware DR 2021). Dans cette étude ouverte, 65 patients positifs au SARS-CoV-2 ont choisi un traitement de fluvoxamine et 48 une observation seule sans traitement. Les auteurs rapportent une diminution des hospitalisations, et l'absence des symptômes persistants 14 jours après le début de l'étude, chez les patients sous fluvoxamine. Néanmoins, l'étude présente plusieurs limites évidentes telles que la nature non-randomisée de la comparaison, une population jeune et peu symptomatique, l'absence de contrôle des facteurs confondant et des symptômes définis comme persistants majoritairement aspécifiques.
- Les résultats en préprint d'une étude de phase III, randomisée contrôlée, multicentrique brésilienne (co PIs : G Reis/E Mills, NCT04727424), effectuée au sein d'une large plateforme de recherche, chez près de 1500 patients présentant un facteur de risque (majoritairement HTA et diabète type 2) montrent un risque relatif de passer plus de 6h aux urgences ou d'être hospitalisé (outcome composite) sous fluvoxamine de 0.71 (95%IC 0.54-0.93) par rapport au placebo. Toutefois, aucune différence n'est observée lorsque les hospitalisations sont analysées individuellement (ni sur le délai et leur nombre de jours), et aucune effet n'est mis en avant sur la clairance virale, les complications et le recours à la ventilation mécanique ainsi que la mortalité.
- Globalement sûre aux doses thérapeutiques, l'utilisation de la fluvoxamine comprend, particulièrement à une dose de 200-300mg atteinte en 7 jours, un risque d'anxiété, irritabilité, insomnie, nausées, vomissements et diarrhées. En association à d'autres molécules prolongeant l'intervalle QT ou en présence d'autres facteurs de risque, la fluvoxamine est associée à un risque de prolongation de l'intervalle QT et de torsades de pointes. Son action inhibitrice majeure sur les CYP1A2, 2C19, 3A et 2D6 entraîne un risque d'interactions pharmacocinétiques chez des patients polymédiqués.
- L'action antivirale est en théorie partagée par la fluoxétine, la paroxétine et l'amitriptyline. Leur profil de sécurité, tous inhibiteurs des CYP450, et la demi-vie de 16 jours de la fluoxétine, n'en font toutefois pas a priori de meilleurs candidats pour un repositionnement.

- Conclusion : Si des données semblent étayer une potentielle action thérapeutique de la fluvoxamine dans l'infection à SARS-CoV-2, les résultats définitifs des études de phase III en cours sont nécessaires pour préciser la place d'un usage dans cette indication en dehors d'un essai clinique.

Molécule

La fluvoxamine est un antidépresseur de la classe des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS). Elle est indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés de l'adulte, en prévention secondaire de ces derniers, ainsi que dans les troubles obsessionnels compulsifs chez l'adulte et l'enfant dès 8 ans. D'autres ISRS, de mécanisme d'action similaire, sont également indiqués, chez l'adulte, dans le traitement des troubles anxieux (phobie sociale, trouble anxieux généralisé, trouble panique), des états de stress post-traumatiques, de la boulimie.

L'action principale de la fluvoxamine se concentre sur le transporteur de la sérotonine, qui est la cible pour laquelle elle a la plus forte affinité. Elle se lie aussi, avec une plus faible affinité, au transporteur de la noradrénaline, au récepteur de la sérotonine 5HT₂, aux récepteurs adrénergiques alpha₁ et alpha₂, et au récepteur dopaminergique D₂ (Richelson E., 2002). Ces propriétés pharmacodynamiques sont à l'origine de son effet antidépresseur et anxiolytique.

La fluvoxamine agit, par ailleurs, sur le récepteur sigma-1 (S1R), pour lequel elle a une affinité élevée (Cobos EJ et al., 2008 ; Yu LF et al., 2012 ; Ishima T et al., 2014 ; Hashimoto K, 2015). Le S1R est une protéine chaperon du réticulum endoplasmique aux fonctions multiples, dont la régulation de la production de cytokines par son interaction avec la protéine transmembranaire IRE1 (Inositol Requiring Enzyme 1). Il est démontré que l'action de la fluvoxamine sur le S1R réduit la réponse inflammatoire médiées par ce dernier dans les cellules sanguines périphériques humaines et dans des modèles murins d'inflammation et de septicémie (Rosen DA et al., 2019).

Une revue récente sur l'action des ISRS (y compris de la fluvoxamine) lors d'une infection au SARS-CoV-2 a décrit d'autres mécanismes antiviraux potentiels (Sukhatme VP et al. 2021). Ils ne restent que théoriques. Premièrement, les auteurs suggèrent que l'effet antiagrégant des ISRS notamment au niveau pulmonaire joue un rôle protecteur. Deuxièmement, chez la souris, ils diminuent la libération d'histamine des mastocytes, les rendant inactifs (Ferjan I. et al. 1996). Troisièmement, la fluvoxamine interfère avec l'entrée du SARS-CoV-2 dans les lysosomes (Ghosh et al. 2020). Finalement, la fluvoxamine peut augmenter les concentrations plasmatiques de la mélatonine via l'inhibition du CYP1A2, et la mélatonine peut avoir des actions anti-inflammatoires à son tour (Ratajczak MZ et al. 2020 ; Ramlall et al. 2020).

D'autres auteurs évoquent un rôle des propriétés inhibitrices de la sphingomyélinase acide (ASM) par certains antidépresseurs (fluvoxamine, mais aussi fluoxétine, paroxétine, escitalopram et amitriptyline) et médicaments non antidépresseurs (notamment amlodipine et hydroxyzine) (Hoertel et al. 2021). Cette enzyme catalyse l'hydrolyse de la sphingomyéline (un phospholipide qui fait partie des constituants de la membrane cellulaire) en céramide et phosphorylcholine. Des données précliniques suggèrent que le système ASM/céramide serait activé par le SARS-CoV-2 pour faciliter son entrée dans les cellules (Carpinteiro et al. 2020 et 2021). In vitro, l'inhibition de ce système par les antidépresseurs précédemment cités a empêché l'infection des cellules et la reconstitution des céramides dans ces cellules a rétabli l'infection (Carpinteiro et al. 2020 ; Schloer et al. 2020).

Si elle est globalement sûre aux doses thérapeutiques, l'utilisation de la fluvoxamine expose aux mêmes effets indésirables que les autres ISRS, une imprégnation sérotoninergique se manifestant par une anxiété, une irritabilité, une insomnie, ainsi que des troubles digestifs tels que nausées, vomissements diarrhées,

qui sont souvent des motifs d'arrêts en clinique, particulièrement en cas de titration rapide. Par ailleurs, la fluvoxamine est considérée comme à risque conditionnel de prolongation de l'intervalle QT et de torsades de pointes, c'est-à-dire en présence d'autres substances prolongeant le QT, de surdosage ou de présence d'autres facteurs de risque, tels que les troubles électrolytiques notamment. De plus, du fait de son action inhibitrice sur le système des cytochromes P450 (CYP), étant notamment un inhibiteur puissant des CYP1A2 et 2C19, elle est susceptible d'entraîner des interactions pharmacocinétiques, cette caractéristique participant notamment à son utilisation plus rare en psychiatrie que d'autres antidépresseurs de sa classe.

Données cliniques pour la COVID-19

Sur la base de son action anti-inflammatoire par sa liaison au S1R, dans le contexte des travaux de recherche visant à identifier des molécules d'intérêt thérapeutique dans la prise en charge de la COVID-19, une étude préliminaire a mis en évidence un possible effet protecteur de la fluvoxamine vis-à-vis du développement des formes sévères de COVID-19 (Lenze EJ et al., 2020). A partir des connaissances mettant en évidence l'implication d'une réponse inflammatoire excessive dans la physiopathologie des lésions pulmonaires engendrées par la COVID-19 et l'effet favorable de certains traitements anti-inflammatoires, les auteurs ont formulé l'hypothèse que la fluvoxamine pourrait avoir une action thérapeutique en engendrant une diminution de la production de cytokines via son action sur la voie de signalisation S1R-IRE1.

Il s'agit un essai randomisé en double aveugle contre placebo, monocentrique, conduit dans la région de Saint Louis (USA). La population d'étude, incluse entre le 10 avril et le 5 août 2020, comprenait des patients adultes en isolement du fait d'une infection SARS-CoV-2 confirmée, symptomatique depuis moins de 7 jours. Toute l'étude s'est effectuée à distance, sans contact entre les investigateurs et les patients, qui ont reçu un kit avec leurs médicaments, un saturomètre, un thermomètre et un tensiomètre automatisé. Les critères d'exclusion comprenaient des critères initiaux de gravité de la maladie COVID-19 (indication d'une hospitalisation ou saturation en oxygène inférieure à 92% en air ambiant), ou la présence d'une pathologie sous-jacente grave pulmonaire ou autre, ou d'une immunodépression. Sur les 13337 patients *screenés*, 181 ont été randomisés avec une stratification par âge. Les participants ont reçu une dose de fluvoxamine (50 mg, progressivement croissante jusqu'à 300 mg /j à partir du 4^{ème} jour) ou de placebo durant une durée de 15 jours, déterminée en considérant que les évolutions sévères de la COVID-19 survenaient majoritairement dans les 8 à 10 premiers jours à partir du début des symptômes. Une analyse de survie a été réalisée, l'évènement étudié étant la survenue d'une détérioration clinique, définie par la présence simultanée de 2 critères : 1. une dyspnée, ou une hospitalisation pour cause de dyspnée ou de pneumonie ; 2. une diminution de la saturation en oxygène en air ambiant en dessous de 92%, ou la nécessité d'une oxygénothérapie pour maintenir une saturation en oxygène de 92 % ou plus. La population étudiée comprenait 152 sujets, 80 participants inclus dans le groupe fluvoxamine et 72 dans le groupe placebo. Le délai effectif médian d'inclusion dans l'étude après l'apparition des symptômes était de 4 jours. Les résultats indiquent l'absence de détérioration clinique dans le groupe traité par fluvoxamine, contre 6 sujets (8,3 %) qui se détériorent dans le groupe placebo (différence absolue 8,7% [IC 95%, 1,8%-16,4%], et en analyse de survie log-rank : $\chi^2 = 6,8$ et $p = 0,009$). A noter que les évènements de détérioration clinique sont survenus du premier au 7^{ème} jour après randomisation, et du 3^{ème} au 12^{ème} jour après l'apparition des symptômes.

Les limitations de l'étude mentionnées par les auteurs incluent principalement : la faible dimension de la population étudiée et son caractère homogène du fait de la réalisation de l'étude sur une zone géographique unique ; une faible fiabilité des résultats du fait du nombre réduit de survenue de l'évènement étudié - soit la détérioration clinique telle que définie par l'étude ; l'impossibilité d'exclure que

les différences d'évolution relevées ne soient un reflet des différences d'état respiratoire (saturation en oxygène) de base plutôt qu'un effet du traitement ; l'impossibilité d'exclure que certains parmi les 20% ayant interrompu leur participation à l'étude avant la fin des 15 jours n'aient présenté une détérioration clinique prise en charge en dehors des grands systèmes hospitaliers régionaux ; l'impossibilité d'évaluer l'effet de la fluvoxamine sur les symptômes persistants ou tardifs, du fait de la courte durée de l'étude. D'autres limites peuvent être relevées : la jeunesse de la population étudiée (moyenne d'âge : 46 ans, écart-type : 13 ans), les évolutions sévères du COVID-19 frappant surtout la population âgée ; l'exclusion des patients présentant initialement des formes sévères du SARS-CoV-2 ou des comorbidités sévères et engendrant une vulnérabilité augmentée ; la période du recrutement, marquée par une diminution de la sévérité des cas ; l'absence de prise en considération de variables importantes comme le tabagisme ou les traitements autres pris par les participants, au sujet desquels il n'y a pas d'information disponibles.

Une seconde étude, prospective a été récemment publiée sous forme de lettre (Seftel D & Boulware DR 2021). Suite à la découverte d'un foyer de contagion en Californie en novembre 2020, les personnes atteintes de COVID-19 se sont vu proposer de la fluvoxamine entre 50 et 100mg/j en dose de charge puis 2x50 mg/j pendant 14 jours, comme traitement facultatif, avec comme critère d'exclusion des contre-indications à la fluvoxamine ou une interaction médicamenteuse. L'âge médian était de 42 ans. Soixante-cinq personnes ont opté pour la fluvoxamine et 48 ont opté pour l'observation seule sans traitement. Les données démographiques, les comorbidités chroniques et les symptômes le jour où les patients ont été testés étaient majoritairement similaires parmi les deux groupes. La proportion de comorbidités chroniques était toutefois de 25% dans le groupe traité vs 38 % dans le groupe non traité (p=0.15), avec notamment 35% d'hypertension dans le groupe non traité vs 17% dans le groupe traité. 62 % des patients étaient symptomatiques dans le groupe traité contre 42% dans le groupe non traité, les symptômes étant considérés comme légers chez 70% des patients des deux groupes. L'incidence des hospitalisations au bout des 14 jours de suivi était de 0 % (0 sur 65) avec la fluvoxamine et de 12,5 % (6 sur 48) avec observation (P =0 .005). Deux personnes ont nécessité un séjour en réanimation sous ventilation mécanique, dont une est décédée. La fréquence respiratoire était légèrement élevée au moment du diagnostic (17.7 respirations par minute en moyenne dans les 2 groupes) et a diminué à 12.9 +/-0.6 au jour 7 avec la fluvoxamine vs 15.5 +/- 4.1 dans le groupe non traité (P = 0,001). Au 14^{ème} jour, des symptômes persistants étaient présents chez aucun patient 0 % (0 sur 65) sous fluvoxamine par rapport à 60 % (29 sur 48) avec l'observation seule (P < 0,001) ; 10 (21 %) des patients avaient ≥ 5 symptômes persistants. Les symptômes persistants les plus courants étaient les suivants : anxiété persistante (n = 19), difficultés de concentration/troubles de mémoire (n = 18), fatigue (n = 16), insomnie (n = 12), myalgie/arthralgie (n = 10), et maux de tête (n = 9). Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté sous fluvoxamine.

Les limitations de l'étude mentionnées par les auteurs sont notamment la nature non-randomisée de la comparaison et le biais d'auto-sélection. D'autres limites peuvent être soulevées : les critères d'exclusion sont restreints à des paramètres pharmacologiques, le rationnel du choix de la dose est non précisé, les facteurs confondants ne sont pas contrôlés (p.ex. comorbidités chroniques, ethnicité), l'âge médian était de 42 ans (intervalle interquartile, 33 à 56) et l'infection était peu sévère chez la plupart d'entre eux, le nombre des participants était faible et les symptômes définis comme persistants étaient majoritairement aspécifiques et peuvent être observés dans plusieurs pathologies.

Une étude rétrospective, observationnelle, multicentrique a exploré l'utilisation des antidépresseurs et le risque d'intubation ou de décès chez des patients hospitalisés avec une infection SARS-CoV-2 confirmée dans 39 hôpitaux universitaires à Paris entre le 24 janvier et 1er avril 2020 (Hoertel et al. 2021). Les données suivantes ont été recueillies : sexe, âge, hôpital, obésité, statut tabagique actuel, comorbidités associées à un risque élevée, médication, marqueurs cliniques et biologiques de gravité de la maladie à l'admission et anamnèse psychiatrique. Le critère d'évaluation principal était le temps écoulé entre le

début de l'étude et l'intubation ou le décès. Sur les 7 230 patients satisfaisant aux critères d'inclusion, 345 patients (4,8 %) ont reçu un antidépresseur dans les 48 heures suivant leur admission à une dose moyenne équivalente à 21,6 mg de fluoxétine par jour. Parmi les patients sous antidépresseur, des ISRS et non ISRS, le critère d'évaluation principal de l'intubation ou du décès est survenu respectivement chez 84 (24,3 %) et 45 patients (23,1 %). Les analyses multivariées pondérées ont montré des associations significatives entre l'utilisation de tout antidépresseur (RR : 0,56 ; IC à 95 % : 0,43-0,73, $p < 0,001$), les antidépresseurs ISRS (HR, 0,51 ; IC à 95 %, 0,316-0,72, $p < 0,001$) et les antidépresseurs non ISRS (HR, 0,65 ; IC à 95 %, 0,45-0,93, $p = 0,018$) et un risque réduit d'intubation ou de décès. Parmi les antidépresseurs, l'escitalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la venlafaxine ou la mirtazapine étaient significativement associées à une réduction du risque d'intubation ou de décès (tous les $p < 0,05$). Dans cette cohorte un seul patient était sous fluvoxamine.

Dans les principales limites, citons une récolte de données incomplète due au dessin rétrospectif et le faible nombre de patients sous antidépresseurs admis en réanimation (12 sur 577 patients soit 2,1 %)

Une étude multicentrique randomisée contrôlée contre placebo en double aveugle (co Pis : G Reis/E Mills, ClinicalTrials.gov : NCT04727424) menée au Brésil chez des patients ambulatoires a évalué l'effet de la fluvoxamine sur la péjoration clinique de la COVID-19 conduisant à une consultation dans un centre d'urgence avec une observation de plus de 6 heures dans un service d'urgence ou à une hospitalisation pour des complications traduisant une progression de la maladie dans les 28 jours (outcome primaire composite). Cette étude s'inscrit dans le cadre du « Together trial » qui regroupe un total de 3'645 patients COVID-19 randomisés dans 4 bras évaluant divers médicaments (hydroxychloroquine, ritonavir/lopinavir, metformine, fluvoxamine, ivermectine, doxazosine, interféron lambda) ou un bras placebo. En raison de résultats négatifs, les bras hydroxychloroquine, ritonavir/lopinavir, metformine ont été abandonnés. Ce projet est mené au Brésil et au Canada. Les patients sont âgés de minimum 18 ans, avec une infection à SARS-CoV-2 confirmée par un test rapide et symptomatique dans les 7 jours précédant la randomisation. Ils doivent présenter au moins un facteur de risque pour développer des complications (diabète sucré, hypertension artérielle, pneumopathie ou asthme symptomatique, tabagisme, obésité, status post transplantation, insuffisance rénale chronique de stade 4 ou dialyse, immunosuppression, antécédent oncologique de moins de 6 mois ou traitement oncologique en cours, âge supérieur à 50 ans). Les critères d'exclusion incluent notamment une détresse respiratoire aiguë liée ou non à la COVID-19 nécessitant une hospitalisation, l'usage de SSRI ou d'IMAO, des troubles psychiatriques sévères, des antécédents d'arythmie sévère, de diabète ou d'épilepsie.

Des résultats préliminaires ont été délivrés le 6 août 2021 pour le bras fluvoxamine vs placebo, après que le comité de surveillance de l'étude ait décidé de stopper le bras fluvoxamine pour supériorité, et sont disponibles depuis le 23 août 2021 sous forme de préprint (TOGETHER trial, Reis G et al, 2021).

Entre le 15 janvier et le 6 août 2021, 1'480 patients ont été randomisés (1:1, âge médian 50 ans (18-102 ans), 57% de femmes) pour recevoir de la fluvoxamine 100 mg 2x/j (N=739) ou placebo (N=733) pendant 10 jours. L'outcome primaire est composite : plus de 6 heures dans un service d'urgence ou hospitalisation pour aggravation dans les 28 jours post randomisation. Les outcomes secondaires comprennent la suppression virale à 7 jours, le délai d'amélioration clinique, le nombre de jours avec symptômes respiratoire, le délai d'hospitalisation toutes causes confondues, le nombre de jours d'hospitalisation, le recours à la ventilation mécanique, la mortalité et son délai toutes causes confondues, le score d'aggravation de l'OMS, les effets indésirables et la proportion de patients non compliant.

77 évènements sont survenus dans le groupe fluvoxamine et 108 dans le groupe placebo. En ce qui concerne l'outcome primaire sur un suivi d'au moins 28 jours, basé sur le *Bayesian beta bimodal model*, le risque relatif sous fluvoxamine d'observer l'outcome primaire par rapport au placebo est de 0.71 (95% Bayesian Credible interval BCI (0.54-0.93)) en intention de traiter (ITT) et 0.68 (95% BCI (0.50-0.91)) en ITT modifié (avoir reçu le produit de l'étude au moins 24h avant l'évènement). La probabilité d'un taux

d'évènements inférieur sous fluvoxamine vs placebo est de 99,4 % en ITT et de 97,6% en ITT modifié, soit supérieur au 97.6% pré-spécifié comme seuil d'efficacité. 88% des évènements étaient des hospitalisations. Le NNT est de 24. Concernant les outcomes secondaires, aucun n'est significatif sous fluvoxamine hormis un nombre d'évènements indésirables de grade 1 supérieur (2,3 vs 07%, non précisé) ($p < 0,001$) mais pas d'évènements indésirables plus sévères. L'adhérence au traitement est de 73% sous fluvoxamine contre 83% sous placebo. Sous fluvoxamine, les patients sont en moyenne hospitalisés après 5 jours de traitement, pour une durée de 7 jours (5-12.5), passent 7 jours (3-12) sous ventilation mécanique. La mortalité est de 2,3%. Sous placebo, les patients sont en moyenne hospitalisés après 5 jours de traitement, pour une durée de 6 jours (3-10.75), passent 6.5 (3-12) jours sous ventilation mécanique. La mortalité est de 3,3%.

Cette étude effectuée au sein d'une grande plateforme de recherche est actuellement la plus puissante en termes de sujet inclus et de nombre d'évènements. Elle se concentre sur une population à risque, néanmoins exclut la plupart des comorbidités respiratoires. Les facteurs de risque principaux sont l'HTA et le diabète de type 2. On ne peut pas exclure que la nature du facteur de risque (immunosuppression, maladie oncologique, pathologie rénale) n'influe sur les résultats en termes d'efficacité mais aussi de balance bénéfique/risque. L'outcome primaire est composite. On ne note pas de différences sur les hospitalisations lorsqu'elles sont analysées seules (outcome secondaire) et c'est finalement principalement une différence sur les visites de <6h aux urgences qui est mise en avant. On peut se poser la question de la pertinence du critère de passage de 6h aux urgences. Pas de différences sur les outcomes secondaires notamment mortalité, nombre de jours sous ventilation mécanique, ou clairance virale. Finalement il s'agit d'une population de patients non vaccinés. Les résultats sont disponibles en pré-print et doivent encore faire l'objet d'une révision par des pairs.

Finalement une étude randomisée et contrôlée en double aveugle, menée entièrement à distance et portant sur l'effet protecteur de la fluvoxamine contre le développement des formes sévères de la COVID-19 et le fonctionnement des patients 90 jours après l'infection est actuellement en cours (ClinicalTrials.gov : NCT04668950). 880 participants des Etats-Unis et du Canada, âgés de 30 ans et plus, testés positifs pour SARS-CoV-2 et symptomatiques, ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir de la fluvoxamine (100 mg par voie orale deux fois par jour pour un total quotidien de 200 mg) ou un placebo pendant 15 jours. En fonction de la tolérance, la dose peut être ajustée. Les participants effectueront également de courtes évaluations de 5 minutes par jour pour signaler le niveau d'oxygène, la pression artérielle, la température, un essoufflement et tout évènement indésirable. La date de fin de l'étude est estimée à septembre 2021.

Conclusions

Les données actuellement disponibles pour l'intérêt potentiel de la fluvoxamine en traitement de l'infection à SARS-CoV-2 sont encore limitées, mais les résultats sont encourageant et basés sur un rationnel mécanistique. Elles montrent chez des patients relativement jeunes et en bonne santé ou présentant un facteur de risque de complication de la maladie virale un potentiel effet protecteur quant à la survenue d'une détérioration respiratoire. Toutefois l'étude randomisée et contrôlée de Lenze et al. est de trop faible dimension pour servir de base à la recommandation d'un usage clinique (Lenze EJ et al. 2020). La récente étude ouverte de Seftel D & Boulware DR 2021, dans le même type de population n'apporte pas d'élément supplémentaire étant donné ses limites. Il s'agit d'attendre les résultats définitifs des études de phase II en cours. Par ailleurs la sécurité de l'antidépresseur et notamment son potentiel d'interactions médicamenteuses, puisque la fluvoxamine inhibe les cytochromes P450 1A2 et 2D6 ainsi que la P-gp, sera également à surveiller en cas d'usage hors essai clinique.

Références :

- AZCERT (Center for Education & Research on Therapeutics de l'université d'Arizona): www.crediblemeds.org (consulté le 19/11/2020)
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04668950>, consulté le 18.06.2021
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04727424>, consulté le 18.08.2021
- Bonnet U, Juckel G, Scherbaum N, Schaefer M, Kis B, Cohen S, Kuhn J. Are Persons Treated with Antidepressants and/or Antipsychotics Possibly Better Protected against Severe COVID 19? *Pharmacopsychiatry*. 2021 May;54(3):142-143.
- Carpinteiro A, Edwards MJ, Hoffmann M, Kochs G, Gripp B, Weigang S, et al. Pharmacological inhibition of acid sphingomyelinase prevents uptake of SARS-CoV-2 by epithelial cells. *Cell Rep Med*. 2020;1:100142
- Carpinteiro A, Gripp B, Hoffmann M, Pöhlmann S, Hoertel N, Edwards MJ, et al. Inhibition of acid sphingomyelinase by ambroxol prevents SARS-CoV-2 entry into epithelial cells. *J Biol Chem*. 2021
- Cobos EJ, Entrena JM, Nieto FR, Cendán CM, Del Pozo E : Pharmacology and therapeutic potential of sigma(1) receptor ligands. *Curr Neuropharmacol*. 2008;6(4): 344-366.
- Ghosh S, Dellibovi-Ragheb TA, Kerviel A, Pak E, Qiu Q, Fisher M, Takvorian PM, Bleck C, Hsu VW, Fehr AR, Perlman S, Achar SR, Straus MR, Whittaker GR, de Haan CAM, Kehrl J, Altan-Bonnet G, Altan-Bonnet N. β -Coronaviruses Use Lysosomes for Egress Instead of the Biosynthetic Secretory Pathway. *Cell*. 2020 Dec 10;183(6):1520-1535.
- Hashimoto K : Activation of sigma-1 receptor chaperone in the treatment of neuropsychiatric diseases and its clinical implication. *J Pharmacol Sci*. 2015;127(1):6-9.
- Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, Beeker N, Jannot AS, Neuraz A, Salamanca E, Paris N, Daniel C, Gramfort A, Lemaitre G, Bernaux M, Bellamine A, Lemogne C, Airagnes G, Burgun A, Limosin F; AP-HP / Universities / INSERM COVID-19 Research Collaboration and AP-HP COVID CDR Initiative. Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Mol Psychiatry*. 2021 Feb 4.
- Hoertel, N., Sánchez-Rico, M., Cougoule, C. *et al.* Repurposing antidepressants inhibiting the sphingomyelinase acid/ceramide system against COVID-19: current evidence and potential mechanisms. *Mol Psychiatry* (2021)
- Ishima T, Fujita Y, Hashimoto K. Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells. *Eur J Pharmacol*. 2014;727: 167-173.
- Ferjan I, Erjavec F. Changes in histamine and serotonin secretion from rat peritoneal mast cells caused by antidepressants. *Inflamm Res*. 1996 Mar;45(3):141-4.
- Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, Miller JP, Yang L, Yingling M, Avisan MS, Reiersen AM: Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Published online November 12, 2020.
- Motta Junior JDS, Miggiolaro AFRDS, Nagashima S, de Paula CBV, Baena CP, Scharfstein J, de Noronha L. Mast Cells in Alveolar Septa of COVID-19 Patients: A Pathogenic Pathway That May Link Interstitial Edema to Immunothrombosis. *Front Immunol*. 2020 Sep 18;11:574862.
- Preskorn HS and Flockhart D. 2010 Guide to Psychiatric Drug Interactions. *Primary Psychiatry*. 2009;16(12):45-74
- Ramlall V, Zucker J, Tatonetti N. Melatonin is significantly associated with survival of intubated COVID-19 patients. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Oct 18:2020.10.15.20213546.
- Ratajczak MZ, Kucia M. SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine "storm" and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. *Leukemia*. 2020 Jul;34(7):1726-1729.
- Richelson E : The clinical relevance of antidepressant interaction with neurotransmitter transporters and receptors. *Psychopharmacol Bull*. 2002 Autumn;36(4):133-50.

- Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, Beiter RM, Eccles JD, Woodfolk JA, Gaultier A : Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med.* 2019 Feb 6;11(478):eaau5266.
- Seftel D, Boulware DR : Prospective Cohort of Fluvoxamine for Early Treatment of Coronavirus Disease 19. *Open Forum Infect Dis.* 2021 Feb 1;8(2):ofab050.
- Schloer S, Brunotte L, Goretzko J, Mecate-Zambrano A, Korthals N, Gerke V, et al. Targeting the endolysosomal host-SARS-CoV-2 interface by clinically licensed functional inhibitors of acid sphingomyelinase (FIASMA) including the antidepressant fluoxetine. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:2245–55
- Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ, Sukhatme VV. Fluvoxamine: A Review of Its Mechanism of Action and Its Role in COVID-19. *Front Pharmacol.* 2021 Apr 20;12:652688.
- TOGETHER Trial, Gilmar Reis, Eduardo Silva, Daniela Silva, Lehana Thabane, Aline Milagres, Thiago Ferreira, Castilho dos Santos, Adhemar Neto, Eduardo Callegari, Leonardo Savassi, Vitoria Campos, Ana Maria Nogueira, Ana Paula Almeida, Maria Simplicio, Lucien Ribeiro, Rosemary Oliveira, Ofir Harari, Jamie Forrest, Ruton Hinda, Sheila Sprague, Paula McKay, Alla Glushchenko, Craig Rayner, Eric Lenze, Angela Reiersen, Gordon Guyatt, Edward Mills. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomized platform trial. <https://doi.org/10.1101/2021.08.19.21262323> medRxiv
- Yu LF, Zhang HK, Gunosewoyo H, Kozikowski AP : From alpha4beta2 Nicotinic Ligands to the Discovery of sigma1 Receptor Ligands: Pharmacophore Analysis and Rational Design. *ACS Med Chem Lett.* 2012 Dec 13;3(12):1054-1058.